



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 304 168**

51 Int. Cl.:
C07C 29/76 (2006.01)
C13D 3/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05292030 .3**
86 Fecha de presentación : **29.09.2005**
87 Número de publicación de la solicitud: **1647540**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.04.2006**

54 Título: **Procedimiento de preparación de L-iditol.**

30 Prioridad: **15.10.2004 FR 04 10973**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.09.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.09.2008

73 Titular/es: **ROQUETTE FRERES**
62136 Lestrem, FR

72 Inventor/es: **Fuertes, Patrick**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 304 168 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de L-itol.

5 La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de L-itol de alta pureza.

El L-itol es un hexitol de sabor azucarado que podría encontrar aplicaciones en el ámbito alimentario si ocurriera que se pudiera producirlo en grandes cantidades y a bajo precio o se revelara que es un compuesto intermedio de síntesis para la preparación de otros productos y especialmente productos de anhidrización interna tales como iditán y sobre todo isoidida o 1,4,3,6-dianhidroiditol.

Estos anhídridos cuyos grupos hidroxilo y especialmente los dos grupos -(OH) de la isoidida se dedican muy fácilmente a reacciones de esterificación o de esterificación se convierten a su vez en compuestos intermedios interesantes aunque puedan encontrar también en sí mismos aplicaciones como agentes osmóticos o retenedores de agua particularmente.

La esterificación de la isoidida con ácidos monocarboxílicos permite obtener diésteres, utilizables como plastificantes en resinas de síntesis. Los diésteres, tales como dimetilisoidida, se revelan excelentes disolventes para ciertos compuestos activos farmacéuticos o también para ciertos polímeros naturales o sintéticos.

La isoidida puede constituir además por sí misma uno de los motivos monómeros de poliésteres, en enlace con diácidos y otros alcoholes bivalentes.

Por analogía con la hidrogenación de D-glucosa que proporciona D-sorbitol con un rendimiento casi total, el L-itol podría obtenerse con un rendimiento casi estequiométrico por hidrogenación de L-idosa. La L-idosa no es sin embargo un glúcido que se encuentre en estado natural, y no se puede considerar su extracción a partir de fuentes vegetales, por ejemplo.

El L-itol, llamado antiguamente sorbieritol, existe en pequeña cantidad en el jugo de serbas (frutos del serbal), junto a pequeñas cantidades de sorbitol (D-glucitol). Incluso ahí, la extracción a partir de estas bayas no es considerable industrialmente.

Se sabe que la hidrogenación catalítica de cetosas conduce a la obtención de dos estereoisómeros. Es así que la hidrogenación de L-sorbosa permite obtener mezclados D-sorbitol y su epímero de C5, L-itol.

La utilización de ciertos catalizadores y/o el empleo de condiciones particulares de hidrogenación permiten hacer variar entre ciertos límites las proporciones de los dos enantiómeros. El documento "Diastereoselectivity control in ketose hydrogenations with supported copper and nickel catalysts" de J.F. RUDDLESDEN y col., publicado en 1981, indica, por ejemplo, que un catalizador a base de cobre permite obtener, hidrogenando L-sorbosa, 68% de D-glucitol (D-sorbitol) y que un catalizador a base de níquel permite obtener una mayoría del otro enantiómero, a saber, 64% de L-itol.

La isomerización de hexitales fácilmente disponibles tales como sorbitol o manitol permite igualmente formar, aunque en cantidad minoritaria, iditol. El documento "Catalytic isomerisation of the hexitols; D-glucitol, D-mannitol, L-itol and galactitol" de L. WRIGHT y L. HARTMAN, Journal of Organic Chemistry, Vol. 26, Mayo de 1961, indica que a 170°C y bajo una presión de hidrógeno de 130 bares, y en presencia de catalizador de níquel, se está en situación de equilibrio para un sistema que contiene 50% de sorbitol, 25% de manitol y 25% de iditol.

Estos dos procedimientos, hidrogenación de cetosas e isomerización de hexitales, proporcionan pues D-itol en cantidades apreciables, pero desgraciadamente con mala pureza y mal rendimiento debidos a la aparición o a la persistencia en el medio de reacción de otros polioles.

La extracción de D-itol a partir de estas mezclas de reacción se revela entonces muy compleja y se efectúa generalmente formando compuestos de adición química de estos diversos polioles (aldehído benzoico, anhídrido acético) y/o cristalizaciones en fase de disolvente orgánico, piridina, alcohol, etc., de estos compuestos o polioles.

Se conocen procedimientos biológicos de reducción de L-sorbosa de manera casi exclusiva a L-itol, y permiten obtener muy altas riquezas de L-itol. Sin embargo, no se han podido emplear nunca industrialmente, o porque funcionan con malos rendimientos o porque su realización se revela imposible o demasiado difícil a esta escala.

El documento "Microbial production of optically pure L-itol by yeast strains", Appl. Environ. Microb. Vol. 46, nº 4, págs. 912-916, 1983, enseña que *Candida intermedia* permite obtener 50 g/l de L-itol a partir de 150 g/l de L-sorbosa en 5 días. Aunque no queda más L-sorbosa en el caldo de cultivo al final de la fermentación, la cristalización directa de L-itol se revela imposible, incluso después de desmineralización. Los autores han debido pasar por hexaacetato y cristalización en metanol para obtener uno de los cristales que funde entre 70 y 73°C.

El documento "L-itol production from L-sorbosa by a methanol yeast, *Candida boidinii* (Kloeckera sp.) Nº 2201", J. Ferment. Technol., Vol. 66, Nº 5, págs. 517-523, 1988, describe un procedimiento puramente enzimático de

ES 2 304 168 T3

reducción de L-sorbosa a L-idoitol utilizando D-sorbitol deshidrogenasa o células inmovilizadas de *C. boidinii* como soporte de NADH cuya regeneración se asegura por un conjunto de enzimas de oxidación de metanol, constituyendo este metanol la fuente de hidrógeno que asegura esta regeneración. El rendimiento de conversión se establece en aproximadamente el 96% en una cuarentena de horas para una concentración próxima a 150 g/l. No se dice cómo puede aislarse L-idoitol del medio de reacción. Este procedimiento extremadamente complejo y delicado no se ha realizado nunca a escala industrial.

Como consecuencia, se está siempre a la búsqueda de un procedimiento propio para proporcionar abundantemente L-idoitol con un rendimiento y una pureza suficientemente elevados para que el industrial pueda disponer de este hexitol en cantidad abundante y en condiciones de precio ventajosas.

Es a este problema planteado desde hace muy numerosos años a lo que la sociedad solicitante ha tenido el mérito de aportar una solución, encontrando que era posible obtener L-idoitol en estado de alta pureza en condiciones económicas completamente ventajosas procediendo al fraccionamiento cromatográfico de una mezcla de L-sorbosa y L-idoitol sobre resinas o zeolitas catiónicas, siendo preferidas las resinas catiónicas y estando constituidas por las que se utilizan para la separación cromatográfica de azúcares tales como glucosa y fructosa o polioles tales como sorbitol y manitol.

La sociedad solicitante ha observado en efecto al término de numerosos ensayos que la separación cromatográfica de L-sorbosa y L-idoitol se efectuaba mucho más fácilmente que la separación cromatográfica de L-idoitol y D-sorbitol que proporcionaría *a priori* un procedimiento mucho más simple.

Las mezclas de L-sorbosa y L-idoitol de las que las primeras de entre ellas se obtuvieron por el químico francés Gabriel BERTRAND a comienzos del siglo pasado (G. Bertrand, Bull. Soc. Chim., 3ª serie, 1905, t. 33, pág. 166 y sig. y págs. 264-267) pueden obtenerse como se indica por BERTRAND por hidrogenación ácida de L-sorbosa y posterior oxidación bacteriana de la mezcla de D-sorbitol/L-idoitol obtenida por esta hidrogenación.

Estas mezclas también pueden resultar de una hidrogenación más selectiva de sorbosa, orientando ésta hacia una producción aumentada de L-idoitol (J.F. RUDDLELDSEN) y posterior oxidación bacteriana de esta mezcla.

Pueden resultar todavía de un procedimiento de isomerización de hexitoles. En este caso, la presencia de manitol se traducirá, después de la oxidación bacteriana, en la aparición correspondiente de fructosa que convendrá recuperar al mismo tiempo que L-sorbosa en la etapa de cromatografía, a fin de separar estas dos cetosas de L-idoitol.

Bien entendido que pueden combinarse las diferentes maneras de obtener mezclas que contienen L-idoitol después de oxidarlas, satisfaciéndose mejor la invención sin embargo de mezclas que no contienen o que sólo contienen poco manitol y fructosa.

Ventajosamente, las fracciones cromatográficas que reúnen el o los productos de oxidación, a saber, esencialmente L-sorbosa, pero también eventualmente fructosa, se hidrogenan de nuevo, solas o en presencia de L-sorbosa utilizada nuevamente. Estas fracciones son entonces sometidas de nuevo a oxidación bacteriana. Esta manera de hacer permite obtener casi exclusivamente y con un rendimiento estequiométrico que se aproxima a la unidad L-idoitol a partir de L-sorbosa.

Se recuerda aquí que la hidrogenación de fructosa genera los dos hexitoles epímeros de C2 que son D-sorbitol y D-manitol, y que en caso de que la fracción de sorbosa resultante de la cromatografía contenga también fructosa, se encuentra tras la hidrogenación una composición ternaria correspondiente a los productos de la isomerización de los hexitoles y que contiene D-sorbitol, D-manitol y L-idoitol.

Se recuerda igualmente aquí, en términos actuales, la regla de BERTRAND que éste había establecido estudiando la acción de *Bacterium xylinum* (*Acetobacter*) sobre toda una serie de polioles y especialmente sobre los contenidos en jugos de serbas: "La bacteria de sorbosa realiza una deshidrogenación estereoespecífica que se dirige a la función alcohol secundaria vecina de la función alcohol primaria en el caso en que los dos hidroxilos más próximos del alcohol primario estén en posición *cis*". Esta bacteria, por las hidrogenasas de gran espectro que ella sintetiza, es así capaz de oxidar el glicerol a dihidroxiacetona, eritritol a eritrolosa, y también el xilitol a xilulosa, sorbitol a sorbosa y manitol a fructosa, no siendo esta lista exhaustiva.

Resulta que el procedimiento de preparación y purificación de L-idoitol según la invención se caracteriza por el hecho de que un jarabe de una mezcla de L-idoitol y L-sorbosa se somete a un tratamiento cromatográfico que conduce a la obtención de al menos dos fracciones una de las cuales está fuertemente enriquecida en L-idoitol (fracción X₁) y la otra está fuertemente enriquecida en L-sorbosa (fracción X₂).

De manera ventajosa, el tratamiento cromatográfico se realiza de manera que la fracción fuertemente enriquecida en L-idoitol (fracción X₁) esté compuesta, expresándose los porcentajes en peso sobre materia seca, por:

- del 80 al 99,9%,

ES 2 304 168 T3

- preferiblemente, del 90 al 99,5%, y más preferiblemente aún del 95 al 99,5%, de L-idoitol,

estando constituido el complemento a 100 esencialmente por L-sorbosa.

5

Según un modo de realización ventajoso del procedimiento de la invención, la mezcla de L-idoitol y L-sorbosa se obtiene por fermentación de una solución de D-sorbitol y L-idoitol con ayuda de un microorganismo productor de deshidrogenasas del género *acetobacter* o *gluconobacter*, propio para transformar D-sorbitol en L-sorbosa.

10 Según otro modo de realización ventajoso del procedimiento de la invención, la solución de D-sorbitol y L-idoitol sometida a fermentación se obtiene por hidrogenación catalítica de L-sorbosa.

15 Según otro modo de realización más particularmente ventajoso del procedimiento de la invención, la fracción X₂ fuertemente enriquecida en L-sorbosa se recoge para ser mezclada con L-sorbosa destinada a la hidrogenación catalítica.

20 La L-sorbosa es una cetosa producida a escala de varias decenas de miles de toneladas por año en el mundo, porque es un compuesto intermedio en la síntesis de ácido ascórbico o vitamina C. Ella misma es obtenida por fermentación de una solución de D-sorbitol puro, más a menudo con ayuda de los mismos microorganismos que se emplean para fermentar las mezclas de D-sorbitol y L-idoitol en el procedimiento de la presente invención.

25 El D-sorbitol puro se produce en el mundo a escala de varios centenares de miles de toneladas por año, y se obtiene por hidrogenación de soluciones de D-glucosa de alta riqueza. Esta hidrogenación puede efectuarse con ayuda de los mismos catalizadores que sirven para hidrogenar las soluciones de L-sorbosa.

30 La invención tiene también de destacable que permite utilizar materiales comunes: reactores y fermentadores, tanto para la obtención de L-sorbosa como para la de las mezclas de L-sorbosa y L-idoitol a cromatografiar. Los catalizadores a utilizar: metálicos para la hidrogenación por una parte y biológicos para la fermentación por otra parte, son igualmente los mismos. Es pues particularmente ventajoso cuando se realiza el procedimiento de la invención reagrupar las etapas que llevan de D-glucosa a L-idoitol en un mismo lugar.

Se consultará con interés el esquema 1 adjunto, que recoge en su totalidad las etapas que llevan de D-glucosa o L-idoitol, figurando en letras y trazos más gruesos las que se reivindican más particularmente.

35 La invención se comprenderá todavía mejor con ayuda del complemento de descripción que sigue, del ejemplo ilustrativo pero no limitativo, así como de los esquemas anexos, no refiriéndose dichos complemento de descripción, ejemplo y esquemas más que a un modo de realización ventajosa.

40 En el antedicho esquema 1, las etapas M1 y M2 corresponden respectivamente a la hidrogenación de D-glucosa a D-sorbitol y después a la transformación por vía de fermentación de D-sorbitol en L-sorbosa. Estas etapas no se detallarán más porque ya se han descrito suficientemente en la bibliografía para que cualquier especialista pueda realizarlas sin dificultades. Podrían de cualquier modo realizarse en las condiciones descritas posteriormente para las etapas M3 y M4.

45 La etapa M3 corresponde a la hidrogenación de L-sorbosa a una mezcla de D-sorbitol y L-idoitol. Puede llevarse en las condiciones descritas en el artículo de J.F. RUDDLESDEN y que introducen un exceso enantiómero de L-idoitol (64%, ver tabla 5). También puede conducirse con ayuda de un catalizador de rutenio o níquel Raney, de manera continua o discontinua. Cuando se recurre a una hidrogenación discontinua, se prefiere trabajar en presencia de aproximadamente 5 a 10% de níquel Raney con una concentración de sorbosa comprendida entre 300 y 450 g de azúcar por kilogramo de solución y a una temperatura comprendida entre 80 y 130°C. Para evitar la aparición de productos de isomerización de hexitoles, se prefiere mantener el pH en un valor inferior a 8,0. La presión de hidrógeno se mantiene entre 20 y 80 bares hasta que el contenido de azúcares reductores de la mezcla hidrogenada llega a ser inferior al 1% y preferiblemente al 0,1%. Siguen entonces las subetapas clásicas de purificación de cualquier jarabe hidrogenado, a saber, las de decantación y posterior filtración del catalizador, y las de purificación de las impurezas solubles por decoloración con negro animal o sobre carbón granular y desmineralización con resinas intercambiadoras de iones, catiónica y aniónica, que funcionan respectivamente en el ciclo hidrógeno e hidroxilo.

60 La etapa M4 corresponde a la oxidación de la mezcla de D-sorbitol y L-idoitol causada por las deshidrogenasas bacterianas. En la fermentación correspondiente, el sorbitol cuya función alcohol secundaria situada en C5 obedece a la ley de BERTRAND se ve oxidado a función cetona. El D-sorbitol se convierte por tanto en L-sorbosa. El L-idoitol del que ninguna de las cuatro funciones alcohol secundario reúne estas condiciones, queda inalterado en el transcurso de la fermentación.

65

ES 2 304 168 T3

Para la fermentación de esta mezcla, se puede recurrir a un medio de cultivo que presenta la composición siguiente:

	Mezcla de D-sorbitol y L-itol:	100 a 200 g/l.
5	Nitrógeno orgánico (en forma de maíz macerado o extracto de levadura)	2 g/l (extracto de levadura).
	KH ₂ PO ₄	1 a 3 g/l.
10	MgSO ₄ ·7 H ₂ O	1 a 2 g/l.

y que se introduce en un fermentador, se esteriliza y después se inocula con ayuda del 10% aproximadamente de un precultivo de 20 horas de un microorganismo del género *Acetobacter* o *Gluconobacter*, por ejemplo *Gluconobacter oxydans*.

15 La fermentación se continúa a una temperatura de 25 a 35°C bajo una aireación correspondiente a 1 a 1,5 volúmenes de aire por volumen de cultivo y por minuto, a un pH de 4,0 a 6,0 y durante un tiempo comprendido generalmente entre 24 y 48 horas, a cuyo término todo el D-sorbitol se ha convertido en L-sorbosa.

20 Este caldo de fermentación puede purificarse entonces de manera conocida en sí misma por filtración o centrifugación, decoloración con negro animal o sobre carbón granular y posterior desmineralización con resinas catiónica y aniónica, que funcionan respectivamente en el ciclo hidrógeno e hidroxilo. Este jarabe purificado se concentra seguidamente para ser sometido a la etapa de cromatografía M5.

25 Esta etapa M5 de fraccionamiento cromatográfico puede efectuarse de cualquier manera conocida por sí misma, de manera discontinua o continua (lecho móvil simulado SMB, lecho móvil simulado mejorado ISMB, lecho móvil simulado secuencial SSMB, etc.) sobre adsorbentes de tipo resinas catiónicas fuertemente ácidas, preferiblemente cargadas de iones alcalinos o alcalinotérreos o incluso de tipo zeolitas catiónicas también cargadas con los mismos iones.

30 Se dan ejemplos de tales procedimientos de separación cromatográfica, por ejemplo, en las patentes de los EE.UU. 2.985.589, 3.291.726 y 3.268.605 de la sociedad U.O.P.

35 Según un modo de realización preferido, la etapa de separación cromatográfica se efectúa utilizando el procedimiento y el equipo descritos en la patente de los EE.UU. 4.422.881 y su correspondiente francesa 2.454.830 de la que es titular la Sociedad Solicitante.

40 Cualquiera que sea el procedimiento de separación cromatográfica seleccionado, se ha recurrido, como adsorbente, a un material catiónico, preferiblemente una resina catiónica fuerte, de tipo poliestireno sulfonado, empleándose aún más preferiblemente esta resina en forma de calcio iónico y siendo reticulada por divinilbenceno en una proporción de aproximadamente 4 a 10%. La elección de los parámetros de la etapa de cromatografía, de ellos especialmente:

- el caudal de elución,
- el caudal de alimentación de jarabe de la mezcla L-sorbosa/L-itol,
- 45 - el caudal de extracción de la fracción X₁ enriquecida en L-itol,
- la composición de las zonas de desorción, de adsorción y de enriquecimiento,

50 se encuentra ilustrada en el ejemplo.

Esta elección se hace de tal manera que la fracción X₁, fuertemente adsorbida por la resina, presente una riqueza en L-itol, expresándose los porcentajes en peso de materia seca:

- 55 - del 80 al 99,9%,
- preferiblemente, del 90 al 99,5% y, más preferiblemente todavía, del 95 al 99,5%,

60 estando constituido el complemento a 100 esencialmente por L-sorbosa.

65 Para llegar a estos resultados, se escogen dichos parámetros como sigue cuando la etapa de cromatografía se efectúa por utilización del procedimiento y el equipo descritos en la patente de los EE.UU. 4.422.811 y el adsorbente utilizado es una resina catiónica de pequeña granulometría, reticulada al 7% de divinilbenceno (PCR732 de la sociedad PUROLITE) y reticulada en forma de calcio:

- caudal de elución de 375 a 450 l/h/m³ de adsorbente,

ES 2 304 168 T3

- caudal de alimentación de jarabe de la mezcla L-sorbosa/L-idoitol de 30 a 45 l/h/m³ de adsorbente,
- caudal de extracción de la fracción enriquecida en L-idoitol de 100 a 140 l/h/m³ de adsorbente.

5 La etapa de cromatografía se realiza por otra parte con la obtención concomitante de una fracción X₂, excluida de la resina y fuertemente enriquecida en L-sorbosa.

10 Esta fracción X₂ fuertemente enriquecida en L-sorbosa se recircula preferiblemente, según la invención, a la etapa de hidrogenación, cómodamente mezclada con los caldos de fermentación procedentes de la etapa M2 de manera que se aproveche de una purificación común. Este reciclaje está simbolizado por la letra "R" que figura a la derecha de la flecha que simboliza éste.

Preferiblemente, esta fracción X₂ está compuesta, expresándose los porcentajes en peso sobre materia seca, por:

- 15
- del 60 al 99,5% de L-sorbosa,
 - preferiblemente, del 80 al 99%, y más preferiblemente aún, del 90 al 99% de L-sorbosa.

20 estando constituido el complemento a 100% esencialmente por L-idoitol.

25 La pureza de esta fracción X₁ puede ser tal que sea posible a menudo utilizarla directamente en el ámbito alimentario o como materia prima en la fabricación de productos derivados tales como los productos de deshidratación interna que son iditan o isoidida. No obstante, esta fracción X₁ que constituye el L-idoitol de alta pureza obtenido según el procedimiento de la presente invención, se presta particularmente bien a la cristalización. Por concentración simple a una materia seca próxima al 80%, seguida preferiblemente de un enfriamiento en una cuba agitada, se obtienen de manera masiva cristales soberbios que se separan fácilmente entre sí por secado. No hay ninguna necesidad, para proceder a esta cristalización, de recurrir a disolventes orgánicos. Esta manera de proceder permite aumentar la riqueza de L-idoitol mucho más de la que había en esta fracción X₁.

30 Ejemplo

35 Se ha sometido a fraccionamiento cromatográfico una mezcla que contiene 45% de L-sorbosa y 55% de L-idoitol. En realidad, esta mezcla contiene algunas trazas de otros azúcares y polioles en un contenido próximo al 2%. Esta mezcla se había obtenido fermentando con ayuda de *Gluconobacter oxydans* ATCC 19357 una mezcla de D-sorbitol y L-idoitol obtenida hidrogenando una solución del 40% de L-sorbosa. Esta hidrogenación, efectuada con ayuda de níquel Raney en condiciones de pH sensiblemente neutro, había proporcionado un jarabe con una titulación de 0,2% de azúcares reductores residuales y que contenía D-sorbitol y L-idoitol en cantidades sensiblemente equivalentes. Después de la fermentación, este jarabe se había purificado por filtración, posterior decoloración sobre negro granular y finalmente desmineralización sobre resinas intercambiadoras de iones antes de concentrarse a una materia seca del 50%.

40 La instalación cromatográfica comprende, como muestra la figura 2 de la patente de los EE.UU. 4.422.881 cuyo contenido se incorpora a la presente descripción como referencia, ocho columnas o cuerpos de 200 litros cada uno, rellenos de adsorbente de tipo resinas catiónicas fuertes en forma de calcio y de granulometría fina y homogénea (0,2 a 0,3 mm) de tipo PCR732 de la sociedad PUROLITE.

45 Se regulan en esta instalación las aperturas y cierres de las electroválvulas que crean el lecho móvil simulado, de manera que se establezca una zona I de desorción de L-idoitol de *dos* cuerpos, una zona II de adsorción-enriquecimiento de *tres* cuerpos y una zona III de exclusión de L-sorbosa de *tres* cuerpos como se muestra en el presente esquema 2 que es una representación simplificada de la figura 2 de la patente de los EE.UU. 4.422.881 y en la que no se hacen 50 figurar más que:

- las columnas C1 a C8,
- el dispositivo de cierre que asegura el sentido de la corriente cromatográfica, en este caso la electroválvula situada entre las columnas 6 y 7,
- la canalización de alimentación de jarabe de L-idoitol y L-sorbosa a separar,
- la canalización de alimentación de agua de elución que asegura la separación,
- la canalización de extracción de la fracción X₁ enriquecida en L-idoitol que figura en la columna 8,
- la canalización de extracción de la fracción X₂ enriquecida en L-sorbosa que figura en la columna 6.

65 El dispositivo de cierre mantiene en la configuración adoptada una estanqueidad total entre, por una parte, la zona III que es una zona de exclusión en cuyo extremo se recupera L-sorbosa y, por otra parte, la zona I de desorción de L-idoitol, zona en cuya cabeza se introduce el agua de desorción.

ES 2 304 168 T3

Un contacto de tiempo asegura para una cierta duración y para los caudales indicados después una alimentación suficiente de agua de desorción en el primer cuerpo o primera columna de la zona I (columna 7 en el presente esquema 2), para efectuar la desorción de la totalidad del L-idoitol así como una alimentación (columna 4) de un volumen de mezcla de L-idoitol y L-sorbosa a separar compatible con el volumen de adsorbente contenido en la columna y su capacidad de adsorción, de manera que se obtenga una proporción de extracción de L-sorbosa al menos igual al 80% de la L-sorbosa presente en la mezcla a separar, y eso con una riqueza al menos igual al 60% de sorbosa.

Una vez cumplidas estas condiciones, el contacto de tiempo asegura el desfase hacia la derecha en la figura 2 de un cuerpo de apertura y de cierre de todas las electroválvulas. Es necesario por tanto asegurar ocho desfases o ciclos para volver a encontrar el estado representado en la figura 2.

La proporción de extracción y purezas antedichas se mantienen constantes ajustando el caudal de la bomba de extracción no mostrada de L-idoitol adsorbido (columna 8). La salida de la fracción de L-sorbosa excluida (columna 6) se efectúa a presión atmosférica y su caudal constante resulta de la diferencia entre los caudales de alimentación y el caudal de extracción. Es juicioso eliminar en cada comienzo de ciclo la parte de esta fracción que sólo está constituida por agua.

La mezcla de L-idoitol y L-sorbosa que se introduce en la instalación en cabeza de la zona III de exclusión presenta, como se ha indicado antes, un contenido de materia seca próximo al 50%. La temperatura en el interior de las columnas de separación se mantiene en aproximadamente 70°C. Se ha hecho funcionar la instalación en las siguientes condiciones.

- el contacto de tiempo se regula para una duración de ciclo de 20 min,
- la mezcla de L-idoitol y L-sorbosa a separar se encamina hacia la instalación con un caudal de 60 litros/hora,
- el agua que asegura la elución se encamina hacia la instalación con un caudal de 660 litros/hora,
- la fracción de L-idoitol se extrae con un caudal de 198 litros/hora,
- la fracción de L-sorbosa que representa el complemento entre los caudales de los fluidos que entran en la instalación y los que salen se extrae por tanto espontáneamente en un caudal de 522 litros/hora. No se conservan sin embargo más que los últimos 10 minutos de cada ciclo, el período que precede que representa una fracción que sólo contiene agua casi pura, que se recupera por elución.

Las siguientes tablas 1 y 2 siguientes resumen las condiciones que caracterizan el funcionamiento del dispositivo cromatográfico.

TABLA 1

Entradas cromatográficas	Jarabe de L-idoitol y L-sorbosa	Agua	Total
Caudal l/h	60	660	720
Densidad kg/l	1,192	1,000	-
Materia seca	50%	0	35,8
Caudal másico (kg/h)	71,5	660	731,5
Riqueza en L-idoitol (% en seco)	55	0	-
Caudal másico de L-idoitol (kg/h)	19,7	0	19,7
Caudal másico de L-sorbosa (kg/h)	16,1	0	16,1

ES 2 304 168 T3

Los efluentes extraídos de la instalación se identifican en la tabla 2.

TABLA 2

Salidas cromatográficas	Fracción enriquecida en L-iditol (X_1)	Fracción enriquecida en L-sorbosa (X_2)	Agua excedentaria	Total
Caudal (l/h)	198	261	261	720
Densidad	1,009	1,005	1,0	-
Materia seca (%)	9,9	6,2	< 0,1	35,8
Caudal másico (kg/h)	199,8	262,3		462,1
Riqueza en L-iditol (%)	99,4	< 0,1		-
Caudal másico de L-iditol (kg/h)	19,7	< 0,1		19,7
Contenido de L-sorbosa (%)	< 0,1	98,8		-
Caudal másico de L-sorbosa (kg/h)	< 0,1	16,1		16,1

Este resultado corresponde a una proporción de extracción de L-iditol de prácticamente el 100%.

La fracción X_2 enriquecida en L-sorbosa se hidrogenó con ayuda del catalizador de níquel Raney bajo una presión de hidrógeno de 45 bares a una temperatura de 120°C. Proporcionó un jarabe de una riqueza del 54% de L-iditol y 46% de D-sorbitol.

Habría podido ser hidrogenada en las mismas condiciones en presencia de L-sorbosa utilizada nuevamente.

Una parte de la fracción X_1 , que se tituló como se ha indicado antes en una riqueza del 99,4% de L-iditol, se concentró bajo vacío a una materia seca del 80% y se enfrió después a una temperatura de 25°C en 24 horas bajo agitación lenta. La masa cristalizada se secó y lavó con un poco de etanol absoluto. Se obtuvo L-iditol cristalizado con un rendimiento del 55% de una sola vez. Después de secar en lecho fluidizado, se obtuvieron cristales que se titularon con menos del 1% de humedad y que contenían un poco de etanol en estado de trazas. La pureza de este L-iditol era de más del 99,9%.

Otra parte de esta fracción X_1 se concentró a una materia seca del 70% y se pusieron 700 g de este jarabe en un matraz de evaporador de laboratorio marca ROTAVAPOR. Se añadió 0,1% sobre materia seca de ácido sulfúrico del 98% y se mantuvo este matraz bajo vacío en un baño de aceite calentado a 150°C.

Se siguió el desarrollo de la reacción por tomas efectuadas cada 30 minutos durante dos horas y media. Se analizó el contenido en el medio de reacción de iditol, iditanos e isoidida por HPLC. Los resultados figuran en la siguiente tabla 3.

ES 2 304 168 T3

TABLA 3

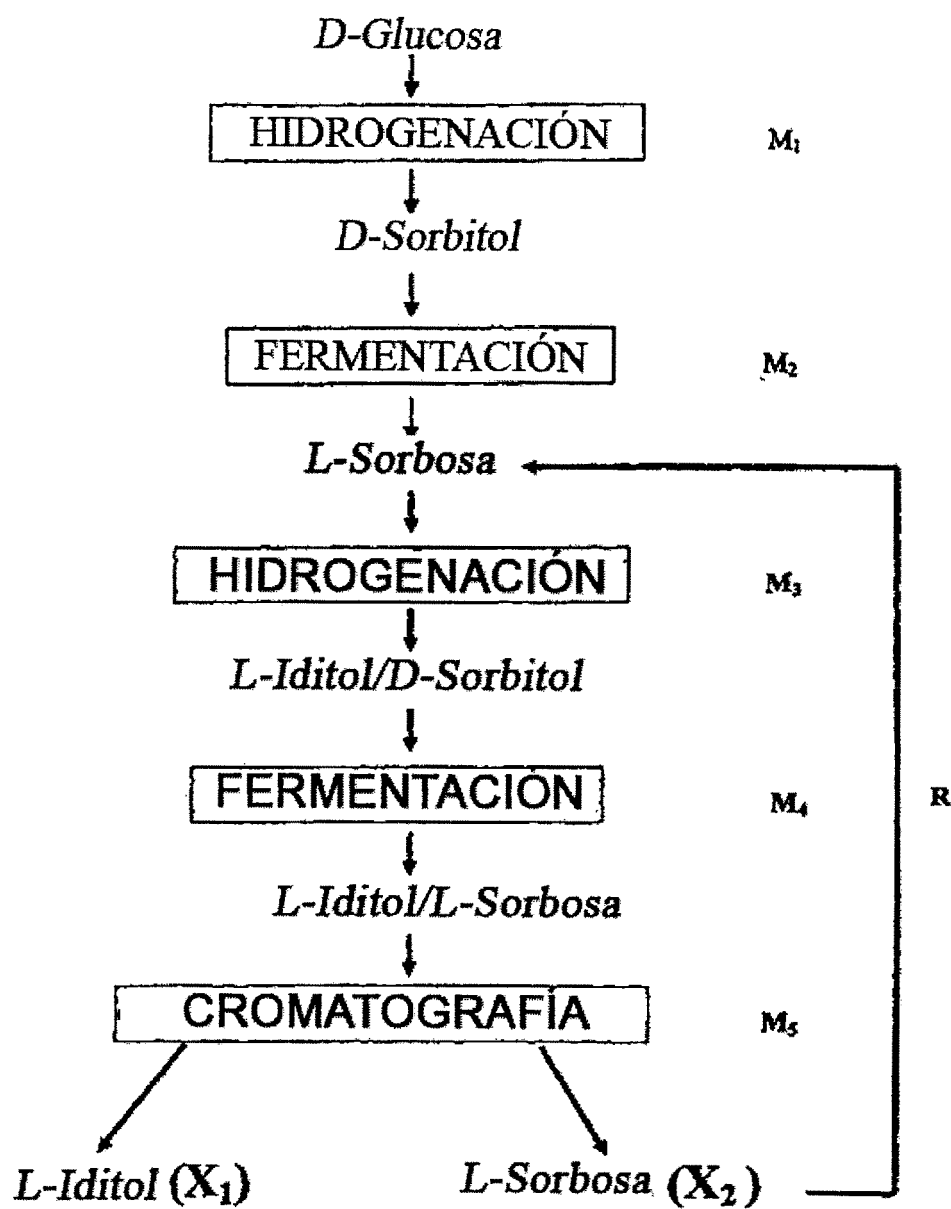
Tiempo (h)	% de iditol	% de iditanos	% de isoidida	% de otros
0	100	0	0	0
0,5	97,7	2,3	0	0
1,0	61,1	28,3	10,6	0
1,5	22,5	32,3	45,2	0
2,0	0,9	5,3	92,9	0,9
2,5	0	0	98,8	1,2

Al término de la reacción, se diluyó el medio en su peso de agua y se trató la solución con 2% de negro durante 1 hora a 70°C. Se procedió a continuación a la desmineralización del jarabe de isoidida sobre un lecho mezclado de resinas intercambiadoras de iones. Se hizo cristalizar seguidamente la isoidida concentrando el jarabe a una materia seca del 66,5% (estimación refractométrica) y enfriándolo después bajo agitación lenta a razón de 2°C/h. Se secaron y lavaron seguidamente con acetona los cristales obtenidos.

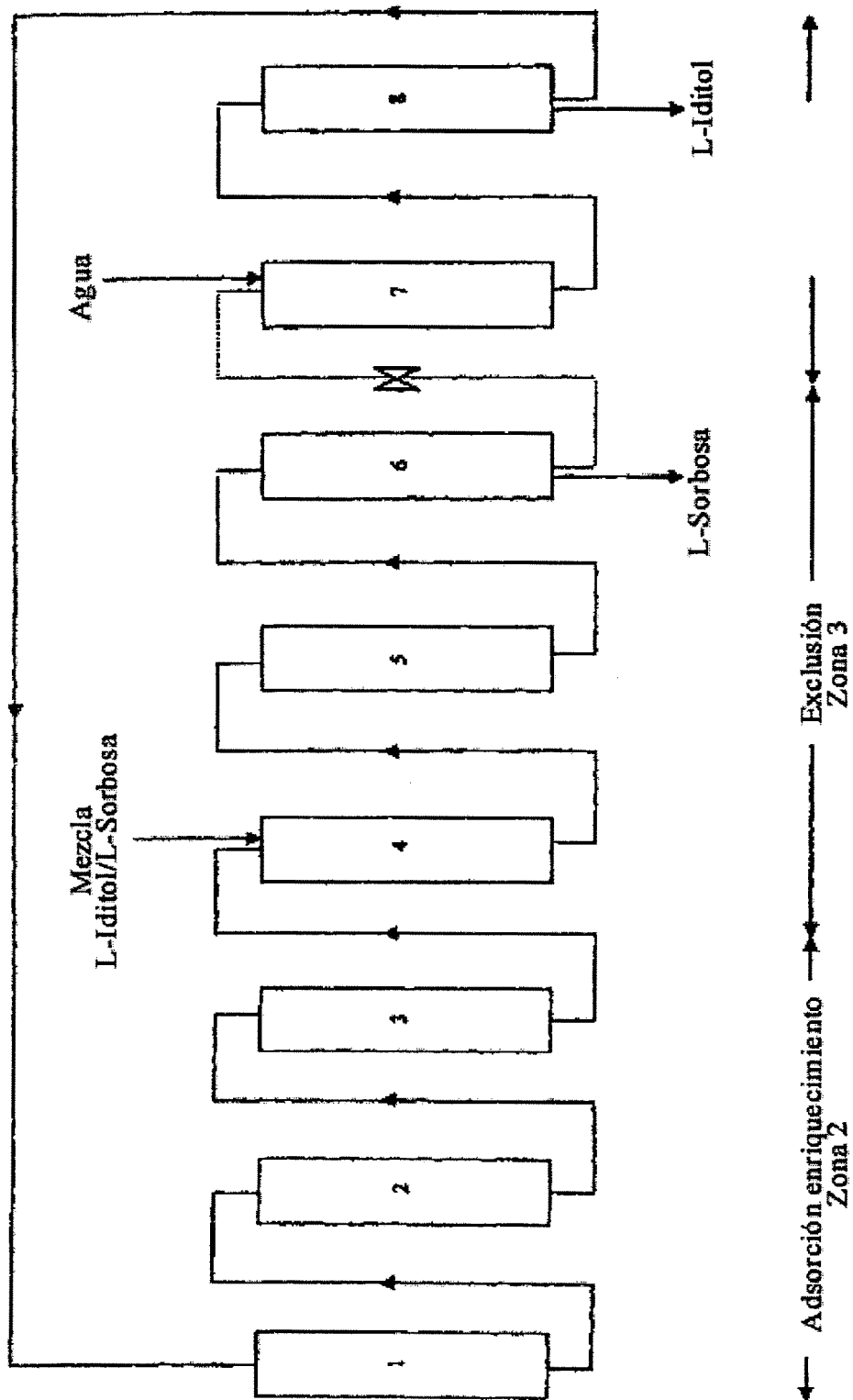
Se obtuvo un producto con una titulación del 10,9% de humedad y el 0,4% de iditanos. No se detectó isosorbida ni isomanida.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de preparación y purificación de L-idoitol, **caracterizado** por someter un jarabe de una mezcla de L-idoitol y L-sorbosa a un tratamiento cromatográfico que conduce a la obtención de al menos dos fracciones, una de las cuales está fuertemente enriquecida en L-idoitol (fracción X₁) y la otra de las cuales está fuertemente enriquecida en L-sorbosa (fracción X₂).
- 10 2. Un procedimiento según la reivindicación 1^a, **caracterizado** porque la fracción X₁ enriquecida en L-idoitol presenta una riqueza de L-idoitol del 80 al 99,9%, expresándose estos porcentajes en peso de materia seca y estando constituido esencialmente el complemento al 100% por L-sorbosa.
- 15 3. Un procedimiento según la reivindicación 2^a, **caracterizado** porque la fracción X₁ enriquecida en L-idoitol presenta una riqueza de L-idoitol del 90 al 99,5%.
- 20 4. Un procedimiento según la reivindicación 3^a, **caracterizado** porque la fracción X₁ enriquecida en L-idoitol presenta una riqueza de L-idoitol del 95 al 99,5%.
- 25 5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la mezcla de L-idoitol y L-sorbosa se obtiene por fermentación de una solución de D-sorbitol y L-idoitol con ayuda de un microorganismo productor de deshidrogenasas del género *Acetobacter* o *Gluconobacter*, propio para transformar D-sorbitol en L-sorbosa.
- 30 6. Un procedimiento según la reivindicación 5^a, **caracterizado** porque la solución de D-sorbitol y L-idoitol se obtiene por hidrogenación catalítica de L-sorbosa.
- 35 7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 6^a, **caracterizado** porque la fracción fuertemente enriquecida en L-sorbosa (fracción X₂) se recoge para ser mezclada con L-sorbosa destinada a la hidrogenación catalítica.
- 40 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 7^a, **caracterizado** porque el tratamiento cromatográfico se efectúa de manera continua.
- 45 9. Un procedimiento según la reivindicación 8^a, **caracterizado** porque el tratamiento cromatográfico se efectúa con ayuda de resinas catiónicas fuertes cargadas de iones alcalinos o alcalinotérreos.
- 50 10. Un procedimiento según la reivindicación 9^a, **caracterizado** porque los iones alcalinotérreos son calcio.
- 55 11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la fracción X₁ se utiliza para obtener por concentración cristales de L-idoitol.
- 60 12. Un procedimiento según las reivindicaciones 1^a a 10^a, **caracterizado** porque la fracción X₁ se utiliza, sin cristalizar L-idoitol, para fabricar isoidida.
- 65



ESQUEMA 1



ESQUEMA 2